·论著·

基于倾向性评分匹配法探究拮抗剂方案与短效长方案在鲜胚移植中应用的成本-效果

黄泰帅[1]，池艳[1]，何萍[1]，黄国兰[1]，左延莉[2]*

【摘要】 **背景** 辅助生殖领域越来越多地把患者的助孕成本作为制定治疗方案时的重要依据，而国内关于拮抗剂方案与短效长方案在鲜胚移植中应用的卫生经济学研究相对少见。**目的** 基于倾向性评分匹配法（PSM）对拮抗剂方案与短效长方案在鲜胚移植中应用的临床结局行成本-效果分析。**方法** 选择2016—2018年在广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心接受体外受精/卵泡浆内单精子注射-胚胎移植（IVF/ICSI-ET）治疗的患者1 971例，共进行了2 117个周期的治疗，依据控制性超促排卵（COH）方案分为拮抗剂方案组422例患者、共432个周期，短效长方案组1 549例患者、共1 685个周期。在电子病历系统中收集患者的基线资料〔包含女方年龄、不孕类型、不孕年限、体质指数（BMI）、初潮年龄、妊娠次数、基础卵泡刺激素（FSH）、基础雌二醇（E_2）、基础黄体生成素（LH）、基础孕酮、窦卵泡数（AFC）等〕、治疗指标〔包含COH方案、使用促性腺激素（Gn）天数、Gn总量、扳机日E_2、扳机日LH、扳机日孕酮、扳机日内膜厚度、获卵数、成熟卵母细胞数、受精方式、可移植胚胎数、优质胚胎数、移植胚胎数等〕及临床结局（包含未孕、流产、异位妊娠、活产）。应用R 4.1.1软件进行1∶1倾向性评分匹配，卡钳值设定为0.2。对匹配后的两组行成本-效果分析，应用敏感性分析验证研究结论的稳健性。**结果** PSM前两组女方年龄、BMI、基础FSH、基础LH、AFC比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。PSM后两组各390个周期，两组女方年龄、BMI、基础FSH、基础LH、AFC比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗指标：PSM后拮抗剂方案组的Gn天数、Gn总量、扳机日E_2、扳机日内膜厚度、获卵数、成熟卵母细胞数均小于短效长方案组，扳机日LH高于短效长方案组（$P<0.05$）。临床结局：PSM后拮抗剂方案组临床妊娠率（43.08%比54.62%，$P=0.001$）、种植率（29.15%比37.01%，$P=0.001$）、活产率（33.59%比44.10%，$P=0.003$）低于短效长方案组。PSM后拮抗剂方案组的每周期促排卵药物费用中位数、每周期总费用中位数小于短效长方案组（$P<0.05$）。以活产率作为本研究的终点指标，成本-效果分析表明，拮抗剂方案组每获得1例活产的成本为66 397.92元，短效长方案组为54 226.33元，增量成本-效果比为15 325.88元，小于1倍2018年中国人均GDP（64 644元）。敏感性分析结果与基础分析结果基本一致。**结论** 在鲜胚移植周期使用短效长方案进行治疗的临床结局和经济性均优于拮抗剂方案。

【关键词】 不育，女性；胚胎移植；排卵诱导；临床妊娠；活产率；成本-效果分析；倾向性评分匹配

【中图分类号】 R 271.14 【文献标识码】 A DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0871

【引用本文】 黄泰帅，池艳，何萍，等.基于倾向性评分匹配法探究拮抗剂方案与短效长方案在鲜胚移植中应用的成本-效果［J］.中国全科医学，2023. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0871.［www.chinagp.net］

HUANG T S，CHI Y，HE P，et al. Cost-effectiveness Analysis of GnRH Antagonist Protocol and Short-acting GnRH Agonist Long Protocol in Fresh Embryo Transfer Based on Propensity Score Matching［J］. Chinese General Practice，2023.

Cost-effectiveness analysis of GnRH antagonist protocol and short-acting GnRH agonist long protocol in fresh embryo transfer based on propensity score matching

HUANG Taishuai[1]，*CHI Yan*[1]，*HE Ping*[1]，*HUANG Guolan*[1]，*ZUO Yanli*[2]*

1.Reproductive Medicine and Genetics Center，the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region，Nanning 530021，China

2.Department of General Medicine，Guangxi Medical University，Nanning 530021，China

**Corresponding author：ZUO Yanli，Professor；E-mail：53367690@qq.com*

基金项目：国家自然科学基金资助项目（71864006）；广西自然科学基金项目（2021GXNSFAA196075）；广西自然科学基金项目（2020GXNSFAA238019）；广西基层卫生健康发展研究中心（GXMUZX16）；广西高等教育本科教学改革工程项目（2022JGA155）；广西医药卫生自筹经费计划课题（Z20210746）；广西医药卫生自筹经费计划课题（Z20210984）；广西医药卫生自筹经费计划课题（Z20211296）；广西医药卫生自筹经费计划课题（GXZYZ20210115）

1.530021 广西壮族自治区南宁市，广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心

2.530021 广西壮族自治区南宁市，广西医科大学全科医学院

*通信作者：左延莉，教授；E-mail：53367690@qq.com

本文数字出版日期：2023-04-

【Abstract】 **Background** In the field of assisted reproductive technology, medical cost of patients is increasingly considered as an important reference for making treatment protocols, while domestic health economics researches are rarely reported on the cost-effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist (GnRH-ant) protocol and short-acting GnRH agonist (GnRH-a) long protocol in fresh embryo transfer. **Objective** To analyse the cost-effectiveness of the clinical outcomes of GnRH-ant and GnRH-a protocols in fresh embryo transfer based on propensity score matching (PSM). **Methods** A total of 1 971 patients treated with 2 117 cycles of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer (IVF/ICSI-ET) at the Reproductive Medicine and Genetics Center of the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from 2016 to 2018 were selected and divided 422 patients with 432 cycles in the GnRH-ant group and 1 549 patients with 1 685 cycles in the GnRH-a group according to the protocols of controlled ovarian hyperstimulation (COH).Baseline data [including female age, type and duration of infertility, body mass index (BMI), age at menarche, number of pregnancies, follicle stimulating hormone (FSH), basal estradiol (E_2), basal luteinizing hormone (LH), basal progesterone, antral follicle count (AFC), etc.], therapeutic indicators [including COH protocols, gonadotropin (Gn) durarion, total Gn dosage, E_2, LH, progesterone level and endometrial thickness on the trigger day, number of retrieved and mature oocytes, fertilization methods, number of transferable embryos, high-quality embryos and transferred embryos, etc.] and the clinical outcomes [including unpregnancy, miscarriage, ectopic gestation, live birth (LB)] were collected from the electronic medical record system and the 1∶1 PSM was performed using R 4.1.1 software with caliper value of 0.2. Cost-effectiveness analysis was performed on the two groups after PSM, sensitivity analysis was applied to verify the robustness of the study findings. **Results** There were significant differences in female age, BMI, basal FSH, LH, and AFC between the two groups before PSM (P<0.05). 390 cycles were included in each group after PSM, and there was no significant difference in female age, BMI, basal FSH, LH, and AFC between the two groups after PSM (P>0.05). Therapeutic indicators including Gn duration, Gn dosage, E_2 and endometrial thickness on the trigger day, number of retrieved and mature oocytes were lower in the GnRH-ant group than GnRH-a group, while LH level on the trigger day was higher in the GnRH-ant than the GnRH-a group (P<0.05) after PSM. Clinical outcomes including clinical pregnancy rate (43.08% vs. 54.62%, P=0.001), implantation rate (29.15% vs. 37.01%, P=0.001), and LB rate (33.59% vs. 44.10%, P=0.003) were significantly lower in the GnRH-ant group than GnRH-a group after PSM. The median cost of ovulation induction drug per cycle and median total cost per cycle were lower in the GnRH-ant group than the GnRH-a group after PSM (P<0.05). Using LB rate as the endpoint indicator, cost-effectiveness analysis showed that the cost per LB was 66 397.92 and 54 226.33 yuan in the GnRH-ant group and GnRH-a group, respectively. The incremental cost-effectiveness ratio was 15 325.88 yuan, less than 1 time of per capita GDP in China in 2018 (64 644 yuan). The results of sensitivity analysis were consistent with the results of the basic analysis. **Conclusion** In fresh embryo transfer cycles, the clinical outcomes and economy performances of GnRH-a protocol are superior to GnRH-ant protocol.

【Key words】 Infertility, female; Embryo transfer; Ovulation induction; Clinical pregnancy; Live birth rate; Cost-effectiveness analysis; Propensity score matching

体外受精/卵泡浆内单精子注射-胚胎移植（in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer，IVF/ICSI-ET）是治疗不孕症的重要方法，但费用高昂，并且在我国不纳入医保报销范围，对于低收入家庭来说，很容易造成灾难性的医疗支出[1]，这将限制该项技术的推广和应用。有研究表明，大约35.3%的助孕夫妇需要2~4个IVF/ICSI-ET周期才能获得活产结局[2]。助孕患者经济负担之沉重由此可见。

控制性超促排卵（controlled ovarian hyperstimulation，COH）是IVF/ICSI-ET的关键部分[3]，辅助生殖技术中的COH方案众多，拮抗剂方案和短效长方案是两种常用的方案，本研究通过对这两种方案在鲜胚移植周期的应用进行成本-效果分析，旨在为助孕患者制定经济合理、临床有效的方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究资料　选择2016—2018年在广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心接受IVF/ICSI-ET治疗的患者。纳入标准：（1）符合《人类辅助生殖技术规范》的有关伦理原则；（2）夫妻均行体检符合IVF/ICSI-ET相关适应证、无治疗禁忌证；（3）采用拮抗剂方案或短效长方案；（4）在新鲜周期进行胚胎移植；（5）随访记录完整。排除标准：（1）夫妻任意一方患性传播疾病或急性泌尿生殖系统感染或严重精神疾患；（2）夫妻任意一方患有《母婴保健法》中规定不宜生育、目前暂时无法行胚胎植入前遗传学诊断的遗传性疾病;（3）夫妻任意一方存在吸毒等严重不良嗜好；（4）夫妻任意一方接触了致畸量的毒物、药物、射线并处于作用期;（5）女方子宫不能承受妊娠或不具有妊娠功能[4]。最

终有 1 971 例病例符合纳入标准，共进行了 2 117 个周期的治疗，依据COH方案分为拮抗剂方案组422例患者、共 432 个周期，短效长方案组 1 549 例患者、共 1685 个周期。患者治疗时均知情同意并已签署知情同意书。本研究经广西壮族自治区人民医院伦理委员会审批（伦理审查号：KY-ZC-2021-129）。

1.2 研究方法

1.2.1 研究内容 在电子病历系统中收集患者的基线资料〔包含女方年龄、不孕类型、不孕年限、体质指数（body mass index，BMI）、初潮年龄、妊娠次数、基础卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、基础雌二醇（estrogen，E_2）、基础黄体生成素（lutenizing hormone，LH）、基础孕酮、窦卵泡数（antral follicle count，AFC）等〕、治疗指标〔包含 COH 方案、使用促性腺激素（gonadotropin，Gn）天数、Gn 总量、扳机日 E_2、扳机日 LH、扳机日孕酮、扳机日内膜厚度、获卵数、成熟卵母细胞数、受精方式、可移植胚胎数、优质胚胎数、移植胚胎数等〕及临床结局（包含未孕、流产、异位妊娠、活产）。

1.2.2 促排卵方案 短效长方案：从月经周期第 21 天开始注射短效促性腺激素释放激素激动剂（gonadotropin-releasing hormone agonist，GnRH-a）0.1mg/d×14 d，达到降调节标准（FSH<5 U/L，LH<5 U/L，E_2<50 ng/L，子宫内膜厚度 <5 mm，无功能性囊肿），应用 Gn 进行启动，当 2 个主导卵泡直径达到 18 mm 以上，或者 3 个主导卵泡直径达 17 mm，并且每一枚直径 >14 mm 的卵泡相对应的外周血平均 E_2 水平≥ 200 ng/L 时，选择人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin， hCG）5 000~7 500 U 肌肉注射或艾泽 250 μg 皮下注射进行扳机，36 h 后行取卵手术。

拮抗剂方案：从月经周期第 2~4 天开始用 Gn 促排卵，主导卵泡达 14 mm 时添加促性腺激素释放激素拮抗剂（gonadotropin-releasing hormone antagonist，GnRH-ant）0.25 mg、1 次 /d，当 2 个主导卵泡直径达到 18 mm 以上，或者 3 个主导卵泡直径达 17 mm，并且每一枚直径 >14 mm 的卵泡相对应的外周血平均 E2 水平≥ 200 ng/L 时，选择 hCG 5 000~7 500 U 肌肉注射或艾泽 250 μg 皮下注射进行扳机，36 h 后行取卵手术。

1.2.3 倾向性评分匹配法 本研究应用 R 4.1.1 软件进行 1：1 倾向性评分匹配，以 COH 方案作为因变量，短效长方案赋值为 0，拮抗剂方案赋值为 1，以匹配前基线资料分析差异有统计学意义（P<0.05）的变量（女方年龄、BMI、基础 FSH、基础 LH、AFC）作为协变量，采用最邻近匹配法进行匹配，卡钳值设定为 0.2。

1.2.4 成本 - 效果分析

1.2.4.1 成本测算 计算 IVF/ICSI-ET 治疗的直接医疗费用。本研究中的总成本主要包括促排卵治疗的药物费用和其他费用（包含取卵手术费、授精费、移植手术费等）。由于车旅费等直接非医疗成本和误工费等间接成本没有相对统一的标准，且占比较低，因此未纳入计算。

1.2.4.2 确定效果指标 患者于胚胎移植术后 2 周检测血 hCG 水平确认是否生化妊娠，若呈阳性，于胚胎移植手术 4 周后进行 B 超检查看有无孕囊以确认是否临床妊娠。收集患者的随访资料，确定最终的助孕治疗结局，包括未孕、异位妊娠、流产、活产。

1.2.4.3 成本 - 效果分析和敏感性分析 应用 TreeAge Pro 2011 行成本 - 效果分析。不同治疗方案的活产率成本 - 效果比（cost-effectiveness ratio，CER）越小，说明该COH方案获得1例活产需要的花费越少，经济性越佳。卫生经济学中，相较于对照方案，如果干预方案的增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）低于 1 倍人均 GDP 时，认为干预方案相对于对照方案具有成本效果优势[5-6]。因此本研究以 1 倍 2018 年中国人均 GDP（64 644 元）[7] 作为支付意愿（willingness-to-pay，WTP）。增量成本 - 效果分析以平均每周期总费用较低的方案作为基线方案，假设干预方案为 i，对照方案为 c，则 ICER 的计算公式为：ICER=（Ci-Cc）/（Ei-Ec）。

绘制龙卷风图，行单因素敏感性分析评估各参数的变化对研究结果的影响。采用 1000 次蒙特卡洛模拟的方法进行随机抽样行概率敏感性分析。

1.3 统计方法 采用 SPSS Statistics 22.0 软件进行统计分析。计数资料采用相对数描述，组间差异应用 R×C 列联表 χ^2 检验；正态分布的计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）描述，两组间比较采用成组 t 检验；偏态分布的计量资料采用 M（P_{25}，P_{75}）描述，两组间比较使用 Mann-Whitney U 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSM 前后两组基线资料比较 PSM 前两组女方年龄、BMI、基础 FSH、基础 LH、AFC 比较，差异有统计学意义（P<0.05）。PSM 后两组各 390 个周期，两组女方年龄、BMI、基础 FSH、基础 LH、AFC 比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2 PSM 后两组治疗指标及临床结局比较 治疗指标：PSM 后拮抗剂方案组的 Gn 天数、Gn 总量、扳机日 E_2、扳机日内膜厚度、获卵数、成熟卵母细胞数均小于短效长方案组，扳机日 LH 高于短效长方案组，差异有统计学意义（P<0.05）。临床结局：PSM 后拮抗剂方案组临床妊娠率（43.08% 比 54.62%，P=0.001）、种植率（29.15% 比 37.01%，P=0.001）、活产率（33.59% 比 44.10%，P=0.003）低于短效长方案组，差异有统计学意义；两组多胎率、异位妊娠率、流产率比较，差异无

统计学意义（P>0.05），详见表2。

2.3 PSM后两组间直接治疗成本比较 PSM后拮抗剂方案组的每周期促排卵药物费用中位数、每周期总费用中位数小于短效长方案组，差异有统计学意义（P<0.05）；两组的其他费用中位数比较，差异无统计学意义（P>0.05），详见表3。

2.4 成本－效果分析 以活产率作为本研究的终点指标，成本－效果分析表明，拮抗剂方案组每获得1例活产的成本为66 397.92元，短效长方案组为54 226.33元，ICER值为15 325.88元，小于支付意愿，表明以活产率作为效果评定指标时，短效长方案具有经济性优势，详见表4。

2.5 敏感性分析 由龙卷风图（图1）可见，在单因素敏感性分析中，对ICER影响从大到小的4个参数为：短效长方案活产率（pAG_LB）、拮抗剂方案活产率（pAN_LB）、短效长方案其他费用（cAG_OT）、短效长方案

表1 PSM前后两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data before and after PSM in the two groups

基本情况	PSM前				PSM后			
	拮抗剂方案组	短效长方案组	检验统计量值	P值	拮抗剂方案组	短效长方案组	检验统计量值	P值
周期数	432	1 685			390	390		
女方年龄（岁）	32（29，37）	33（30，37）	3.278[a]	0.001	32（29，37）	32（29，36）	–0.747[a]	0.455
不孕类型（%）			1.667[b]	0.197			0.293[b]	0.588
原发性不孕	39.57（167/422）	36.15（560/1 549）			38.85（148/381）	36.95（143/387）		
继发性不孕	60.43（255/422）	63.85（989/1 549）			61.15（233/381）	63.05（244/387）		
不孕年限（年）	3.66 ± 3.13	3.58 ± 3.01	0.518[c]	0.605	3（1，5）	3（1，5）	0.059[a]	0.953
体质指数（kg/ ㎡）	22.44 ± 3.05	22.05 ± 2.94	2.445[c]	0.015	22.34 ± 2.98	22.16 ± 3.19	0.829[c]	0.407
初潮年龄（岁）	13.4 ± 1.5	13.4 ± 1.3	0.481[c]	0.630	13.4 ± 1.6	13.4 ± 1.3	0.174[c]	0.862
妊娠次数（次）	1.23 ± 1.43	1.34 ± 1.41	–1.435[c]	0.151	1.28 ± 1.47	1.27 ± 1.35	0.127[c]	0.899
基础FSH（mU/ml）	6.49（5.34，8.01）	6.95（5.79，8.36）	3.790[a]	<0.001	7.14 ± 3.08	7.15 ± 4.39	–0.029[c]	0.977
基础E2（pg/ml）	49.29 ± 42.29	52.11 ± 36.16	–1.397[c]	0.162	48.37 ± 40.03	49.89 ± 26.94	–0.622[c]	0.534
基础LH（mU/ml）	3.88（2.84，5.83）	3.66（2.71，4.84）	–3.264[a]	0.001	4.31 ± 2.31	4.41 ± 2.96	–0.564[c]	0.573
基础孕酮（nmol/L）	0.61 ± 1.34	0.65 ± 2.21	–0.328[c]	0.743	0.58 ± 1.09	0.55 ± 0.93	0.366[c]	0.714
窦卵泡数（个）	16（6，26）	11（8，15）	–7.076[a]	<0.001	14（6，23）	14（8，22）	0.694[a]	0.488

注：[a]为Z值，[b]为χ^2值，[c]为t值；PSM=倾向性评分匹配，FSH=卵泡刺激素，E_2=雌二醇，LH=黄体生成素。

表2 PSM后两组间治疗指标及临床结局比较

Table 2 Comparison of treatment indicators and clinical outcomes between the two groups after PSM

组别	周期数	Gn天数（$\bar{x}\pm s$，d）	Gn总量〔M（P_{25}，P_{75}），U〕	扳机日E_2〔M（P_{25}，P_{75}），pg/ml〕	扳机日LH〔M（P_{25}，P_{75}），mIU/ml〕	扳机日孕酮（$\bar{x}\pm s$，nmol/L）
拮抗剂方案组	390	8.95 ± 1.95	1 575（1 200，1 950）	2 125.00（1 354.94，2 904.32）	2.45（1.56，3.97）	0.65 ± 0.33
短效长方案组	390	10.04 ± 1.83	2 025（1 650，2 550）	2 296.25（1 686.35，2 932.79）	1.53（1.14，2.01）	0.69 ± 0.32
检验统计量值		–8.016[a]	10.756[b]	2.799[b]	–10.480[b]	–1.633[a]
P值		<0.001	<0.001	0.005	<0.001	0.103

组别	扳机日内膜厚度（$\bar{x}\pm s$，mm）	获卵数〔M（P_{25}，P_{75}），个〕	成熟卵母细胞数〔M（P_{25}，P_{75}），个〕	可移植胚胎数（$\bar{x}\pm s$，个）	优质胚胎数（$\bar{x}\pm s$，个）	移植胚胎数（$\bar{x}\pm s$，个）	临床妊娠率〔n（%）〕
拮抗剂方案组	10.49 ± 1.98	8（5，11）	6（4，9）	5.01 ± 2.99	2.23 ± 1.92	1.90 ± 0.31	168（43.08）
短效长方案组	11.27 ± 2.16	9（6，12）	7（5，9）	5.17 ± 2.87	2.35 ± 1.94	1.88 ± 0.33	213（54.62）
检验统计量值	–5.252[a]	3.077[b]	3.268[b]	–0.771[a]	–0.853[a]	0.675[a]	10.390[c]
P值	<0.001	0.002	0.001	0.441	0.394	0.500	0.001

组别	种植情况〔n（%）〕		多胎〔n（%）〕		流产〔n（%）〕		异位妊娠〔n（%）〕		活产率〔n（%）〕
	移植胚胎数	种植率	临床妊娠	多胎率	临床妊娠	流产率	临床妊娠	异位妊娠率	
拮抗剂方案组	741	216（29.15）	168	58（34.52）	168	26（15.48）	168	11（6.55）	131（33.59）
短效长方案组	735	272（37.01）	213	65（30.52）	213	34（15.96）	213	7（3.29）	172（44.10）
检验统计量值		10.293[c]		0.690[c]		0.017[c]		2.219[c]	9.072[c]
P值		0.001		0.406		0.897		0.136	0.003

注：[a]为t值，[b]为Z值，[c]为χ^2值；PSM=倾向性评分匹配，Gn=促性腺激素，E_2=雌二醇，LH=黄体生成素。

表 3　PSM 后两组间直接治疗成本比较〔M（P_{25}，P_{75}），元〕
Table 3　Comparison of direct treatment costs between the two groups after PSM

组别	周期数	促排卵药物费用	其他费用	每周期总费用
拮抗剂方案组	390	6 265.28（4 819.22，8 231.90）	16 184.82（13 691.57，16 348.82）	22 303.06（19 715.70，26 713.95）
短效长方案组	390	7 599.70（6 096.33，9 469.90）	16 219.32（13 793.07，16 347.32）	23 913.81（21 129.18，27 674.24）
Z 值		-7.382	-1.743	-4.564
P 值		<0.001	0.081	<0.001

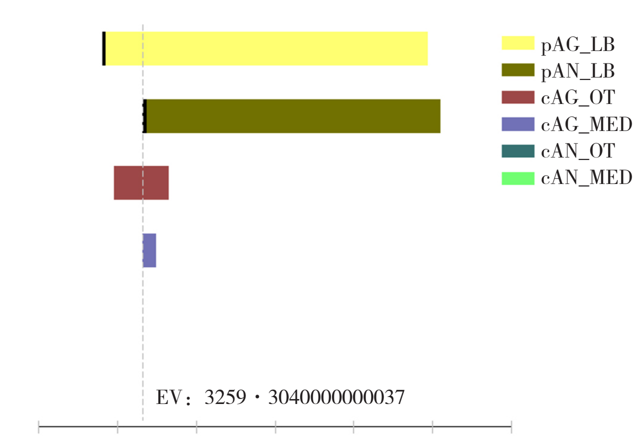
注：PSM= 倾向性评分匹配。

促排卵药物费用（cAG_MED），并且在各参数的变化范围内，ICER 均低于 1 倍 2018 年中国人均 GDP（64 644 元）的支付意愿。概率敏感性分析中，成本效果可接受曲线显示，短效长方案更为经济的概率随着支付意愿值的增大而不断增大（图 2）。当 WTP 为 3 倍 2018 年中国人均 GDP（193 932 元）时，短效长方案成本效果更优的概率为 99%。敏感性分析和基础分析的结论基本一致，表明本研究结果较为稳健。

表 4　PSM 后两组患者活产率的成本 – 效果分析
Table 4　Cost–effectiveness analysis of LB rate in the two groups after PSM

组别	周期数	成本（元）	效果	成本 – 效果（元）	增量成本 – 效果（元）
短效长方案组	390	23 913.81	0.441 0	54 226.33	15 325.88
拮抗剂方案组	390	22 303.06	0.335 9	66 397.92	—

注：PSM= 倾向性评分匹配，—表示无此项。



注：pAG_LB= 短效长方案活产率，pAN_LB= 拮抗剂方案活产率，cAG_OT= 短效长方案其他费用，cAG_MED= 短效长方案促排卵药物费用，cAN_OT= 拮抗剂方案其他费用，cAN_MED= 拮抗剂方案促排卵药物费用。

图 1　单因素敏感性分析
Figure 1　Single factor sensitivity analysis

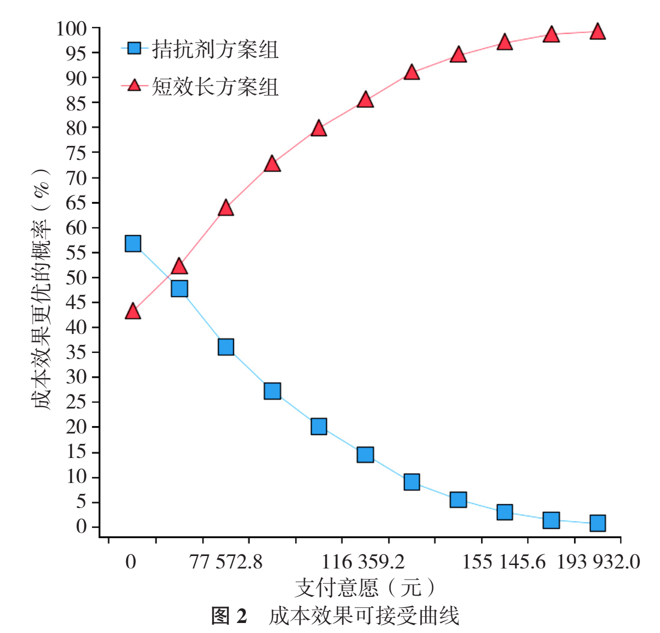


图 2　成本效果可接受曲线
Figure 2　Cost–effectiveness acceptability curve

3　讨论

临床医生在制定 COH 方案时，越来越多地将患者的治疗成本作为重要参考依据。本研究通过对拮抗剂方案和短效长方案在鲜胚移植周期的应用进行成本 – 效果分析，得出卫生经济学的评价，旨在为医生制定临床有效、经济合理的方案提供参考依据，为助孕夫妇提供治疗建议，使其在权衡治疗失败的风险和投入的成本后，获得相对真实合理的助孕结局期待。

在临床工作中，激动剂方案通常被视为促排卵治疗的主要方案[8-9]。短效长方案通过对垂体的降调作用，使窦卵泡在外源性 Gn 的作用下同步成熟，能防止早发 LH 峰，提高临床妊娠率，同时由于 Gn 使用量较大，导致卵巢过度刺激综合征发生的风险增加[10]。拮抗剂方案中，通过竞争性地结合垂体促性腺激素释放激素受体，调节剂量可以调节激素抑制水平，具有疗程短、药效快、用药少、卵巢过度刺激综合征发生率低等优点[11]，因而治疗成本低，相对简便易行。

本研究结果显示，匹配后的拮抗剂方案组 Gn 天数、Gn 总量、扳机日 E2、扳机日内膜厚度、获卵数、成熟卵母细胞数、临床妊娠率、种植率、活产率均明显低于短效长方案组，扳机日 LH 则高于短效长方案组（P<0.05），与 LAMBALK 等[12]的研究结果相近，该研究认为在一般人群中，拮抗剂方案的持续妊娠率明显低于长方案〔RR=0.89，95%CI（0.82，0.96）〕，可能与拮抗剂方案组的早发 LH 峰没有及时被抑制，卵泡发育不同步，导致获卵数减少有关。还有研究表明，激动剂方案的子宫内膜容受性优于拮抗剂方案，同样可能导

致激动剂方案的临床妊娠结局好于拮抗剂方案[13-15]。

本研究结果显示，虽然拮抗剂方案组的每周期促排卵药物费用中位数、每周期总费用中位数均显著低于短效长方案组（$P<0.05$），但以活产率作为终点指标的成本－效果分析结果表明，短效长方案组经济性优于拮抗剂方案组。单因素敏感性分析显示在各参数的变化范围内，ICER 均低于 1 倍 2018 年中国人均 GDP（64 644 元）的支付意愿。概率敏感性分析同样显示，短效长方案更为经济的概率随着支付意愿的增大而不断增大，当 WTP 为 3 倍人均 GDP（193 932 元）时，短效长方案成本效果更优的概率达到 99%。本研究与 BENBASSAT 等[16]的研究结果相近，该研究从保加利亚全国层面对激动剂方案、拮抗剂方案在体外受精中的应用结局行成本－效果分析，其认为激动剂方案活产率最高（34%），每获得 1 例活产婴儿的成本最低（5 033.51 列弗），是成本－效果最优的方案。井苗苗[17]研究认为只考虑鲜胚周期，拮抗剂方案每例持续妊娠的费用（110 989.38 元）低于短效长方案（130 160.66 元），具有经济优势。当纳入冻胚周期计算累计持续妊娠率时，相对于拮抗剂方案（53 476.01 元），短效长方案（49 673.16 元）仍然具有较好的经济效益，本研究结论与之略有差异的原因可能为该研究的结局指标为持续妊娠，未随访至最终活产，并且该研究为回顾性研究，但未对可能存在的混杂因素进行组间均衡，从而有可能影响到分析结果的准确性。

综上，本研究认为在鲜胚移植周期使用短效长方案进行助孕治疗的临床结局和经济性均优于拮抗剂方案。辅助生殖技术的 COH 方案众多，在未来的研究中进一步对更多的方案进行卫生经济学评价，可以为临床决策和医疗资源的合理配置提供依据，因而兼具临床意义和公共卫生意义。

本研究应用倾向性评分匹配法来模拟随机化，有效地控制了回顾性研究中常见的混杂因素在组间的不均衡分布，从而减小误差。同时本研究随访至活产，相较于以临床妊娠作为终点指标，活产是患者助孕治疗追求的最终目标，以活产作为研究结局，对助孕患者而言具有更为实际的意义。但本研究为单中心数据的回顾性研究，样本量较小，只包含鲜胚移植周期，所得结论仅适用于拮抗剂方案与短效长方案的比较，有一定的局限性，还需多中心、大样本量的前瞻性研究进一步验证。

作者贡献：黄泰帅进行文章的构思，研究的设计与实施，数据收集和统计分析，论文撰写；池艳进行论文的修订；何萍、黄国兰进行数据收集，数据整理；左延莉对研究活动规划和执行进行监督和领导，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] DYER S J，SHERWOOD K，MCINTYRE D，et al. Catastrophic payment for assisted reproduction techniques with conventional ovarian stimulation in the public health sector of South Africa：frequency and coping strategies［J］. Hum Reprod，2013，28（10）：2755-2764. DOI：10.1093/humrep/det290.

[2] RATNA M B，BHATTACHARYA S，VAN GELOVEN N，et al. Predicting cumulative live birth for couples beginning their second complete cycle of in vitro fertilization treatment［J］. Hum Reprod，2022，37（9）：2075-2086. DOI：10.1093/humrep/deac152.

[3] BEN-RAFAEL Z. Agonist or antagonist：what is preferable for in vitro fertilization?［J］. Gynecol Endocrinol，2012，28（Suppl 1）：18-21. DOI：10.3109/09513590.2012.651928.

[4] 黄泰帅 . 某三甲医院高龄女性 IVF/ICSI 助孕活产结局研究及成本—效果分析［D］. 南宁：广西医科大学，2020.

[5] ROBINSON L A，HAMMITT J K，CHANG A Y，et al. Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds［J］. Health Policy Plan，2017，32（1）：141-145. DOI：10.1093/heapol/czw096.

[6] THOKALA P，OCHALEK J，LEECH A A，et al. Cost-effectiveness thresholds：the past，the present and the future［J］. Pharmacoeconomics，2018，36（5）：509-522. DOI：10.1007/s40273-017-0606-1.

[7] 国家统计局 . 中国统计年鉴［EB/OL］.（2019-10-12）［2022-06-22］.http：//www.stats.gov.cn/sj/ndsj/2019/indexch.htm.

[8] NIEDERBERGER C，PELLICER A，COHEN J，et al. Forty years of IVF［J］. Fertil Steril，2018，110（2）：185-324.e5. DOI：10.1016/j.fertnstert.2018.06.005.

[9] YANG J W，ZHANG X D，DING X Y，et al. Cumulative live birth rates between GnRH-agonist long and GnRH-antagonist protocol in one ART cycle when all embryos transferred：real-word data of 18，853 women from China［J］. Reprod Biol Endocrinol，2021，19（1）：124. DOI：10.1186/s12958-021-00814-0.

[10] CHEUNG L P，LAM P M，LOK I H，et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF：a randomized controlled trial［J］. Hum Reprod，2005，20（3）：616-621. DOI：10.1093/humrep/deh668.

[11] SUNKARA S K，COOMARASAMY A，FARIS R，et al. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization：a randomized controlled trial［J］. Fertil Steril，2014，101（1）：147-153. DOI：10.1016/j.fertnstert.2013.09.035.

[12] LAMBALK C B，BANGA F R，HUIRNE J A，et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF：a systematic review and meta-analysis accounting for patient type［J］. Hum Reprod Update，2017，23（5）：560-579. DOI：10.1093/humupd/dmx017.

[13] ZHANG J，SUN Y F，XU Y M，et al. Effect of endometrium thickness on clinical outcomes in luteal phase short-acting GnRH-a long protocol and GnRH-ant protocol［J］. Front Endocrinol （Lausanne），2021，12：578783. DOI：10.3389/

fendo.2021.578783.
[14] CHEN Q，YU F，LI Y，et al. Comparative proteomics reveal negative effects of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist on human endometrium [J]. Drug Des Devel Ther，2019，13：1855-1863. DOI：10.2147/DDDT.S201871.
[15] RACKOW B W，KLIMAN H J，TAYLOR H S. GnRH antagonists may affect endometrial receptivity [J]. Fertil Steril，2008，89（5）：1234-1239. DOI：10.1016/j.fertnstert.2007.04.060.
[16] BENBASSAT B，MITOV K，SAVOVA A，et al. Cost-effectiveness of different types of COH protocols for in vitro fertilization at national level [J]. Biotechnol Biotechnol Equip，2017，31（1）：206-214. DOI：10.1080/13102818.2016.1261636.
[17] 井苗苗. GnRH 激动剂长方案与拮抗剂方案在 IVF-ET 中的经济学研究 [D]. 杭州：浙江大学，2020.

（收稿日期：2022-12-18；修回日期：2023-03-15）
（本文编辑：崔莎）